

細胞間コミュニケーションの創出メカニズム

東京工業大学大学院 ○小川 健一郎 三宅 美博

Co-Creation Mechanism of Cell-to-Cell Communication

○Ken-ichiro OGAWA and Yoshihiro MIYAKE Tokyo Institute of Technology

Abstract: "Re-differentiation of cancer cells" has recently known as an interesting phenomenon that cancer cells return to normal ones when the cancer cells are transplanted into the womb of a female mouse. To study how cancer cells recover communication with the surrounding normal cells is important challenge for investigating co-creation mechanisms of communication in co-creation systems. In the present research, therefore, we theoretically study co-creation mechanisms of cell-to-cell communication, based on the knowledge about re-differentiation phenomenon of cancer cells.

1. はじめに

自律性を有する個体から成るシステムが全体的な秩序を形成するためには、状況に応じた適切なコミュニケーションが個体間に創出することが必要となる。このような個体間コミュニケーションの創出メカニズムを解明することは、共創システムの理論的基礎を構築する上で重要な課題となる¹。

このとき1つの指針となるのは、分子生物学的な知見が数多く得られている多細胞生物の細胞間コミュニケーションであろう。細胞間コミュニケーションを情報伝達の側面から見た場合、細胞間を情報がどのように伝達し、各細胞が受容した情報をどのように解釈するのか、ということが問題となる。従来、この2つの問題は分離して扱われてきた。このような取り扱いは、コミュニケーションが確定した状況をモデル化するには有効であるが、コミュニケーションが創出する局面を考察するためにはその枠組みを拡張する必要がある。そこで、本研究では、その第一段階として、拡張の方向性に示唆を与えられる“ガン細胞の再分化現象”から得られた知見に基づき、異種細胞間コミュニケーションの創出プロセスとシグナル伝達との関係について数理的に考察する。

2. シグナル伝達の生物学的メカニズム

多細胞生物における細胞間コミュニケーションの生化学的なメカニズムは、細胞増殖因子に代表されるシグナル分子の細胞間シグナル伝達である²。

細胞間シグナル伝達のメカニズムについては、現状において多くの分子生物学的な知見が得られている。それによると、その基本的なメカニズムは、細胞外を伝達してきたシグナル分子(1次メッセンジャー)が細胞膜に埋め込まれたレセプターに受容され、それをトリガーとして細胞核に向かう新たなシグナル分子(2次メッセンジャー)のカスケード反応が細胞内で起こり、最終的に細胞核内の遺伝子を活性化することによって各種タンパク質を発現させる、というものである。

したがって、細胞がシグナル分子を解釈するメカニズムは、細胞膜上にシグナル分子ごとに多数存在するレセプターの機能に帰せられる。このとき、システムを構成する各細胞が共通のダイナミクスを有するものとすれば、システムのダイナミクスは適当な

変数を用いて反応拡散モデルで記述できる。このモデルにおいては通常、“細胞間シグナル伝達のプロセスにおいて、シグナル分子は細胞外環境から影響を受けることなく拡散し、各細胞のレセプターに直接作用する”ことが前提となっている³。

3. ガン細胞の再分化現象

しかし、近年、分子生物学の分野において、このような前提では捉えきれない細胞間コミュニケーションのメカニズムの存在を示唆する現象が明らかになってきた。その中でも特に興味深い現象として、“ガン細胞の再分化現象”がある。

Mintzらは、正常細胞と奇形ガン種由来の細胞とから作り上げたキメラマウスを用いて、ガン細胞でも正常細胞に再び戻り、再分化するという興味深い実験結果を得た⁴。彼らは、正常細胞から成る雌マウスの初期胚を取り出して、この中に奇形ガン種であるテラトカルシノーマを有するマウスから取り出したガン細胞の一部を注入した。このようにして初期胚の中にガン細胞を混ぜた後、雌マウスの子宮内で初期胚を発育させると、正常な形態をしたキメラの仔マウスが生まれる。ガン細胞を有するマウスは、正常細胞から成る雌マウスの遺伝系統とは厳密に区別できるものを選んでいたので、このキメラマウスの体のどの部分がガン種由来のものであるかは明確に区別できる状況にあった。それに関わらず、驚くべきことに、どこにもガンの組織は見当たらなかった。つまり、ガン種由来の部分もガンにはならなかったのである。このことは、ガン細胞が、組織、細胞の両レベルにおいて、完全に正常細胞に戻ったことを意味する。

4. 細胞間コミュニケーションにおける場の役割

この現象は、“子宮という細胞外環境の影響を受けることによって、異種細胞(正常細胞とガン細胞)間にコミュニケーションが回復する”ということを示唆する。

これに関して、細胞外環境として特に細胞外マトリックス(ECM)の性質に注目し、細胞間シグナル伝達のダイナミクスを支配する情報伝達場としてECMを導入したモデルが提唱されている⁵。このモデルでは、特に細胞間の長距離シグナル伝達機構の側面に焦点が当てられている。そして、この機構によって、ガン細胞の異常増殖が抑制される様相がTuringパターンの形成過程として示されている。

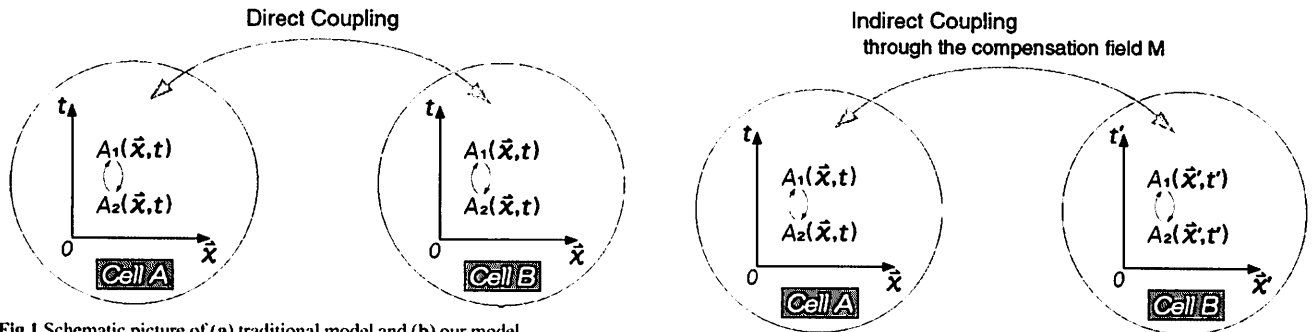


Fig.1 Schematic picture of (a) traditional model and (b) our model.

しかしながら、このモデルでは細胞間コミュニケーションの基盤となる情報伝達場の存在が前提となっている。そこで、本研究では、細胞間コミュニケーションの創出プロセスと細胞外環境との関係について更なる考察を加えるために、細胞間のシグナル伝達に焦点を当てる。

細胞は様々な代謝サイクルをその内部に有しており、細胞の代謝を支配するメインサイクルが異種細胞間で異なると考えるのは自然なことである。そこで、“各細胞は異なる内部座標系 (x, t) を有する”と考える。その上で、各々の座標系において、各細胞は同一のダイナミクスを有するものとする。以降では、細胞分裂を特徴付ける細胞周期を決定する種々の化学物質のうち、特に2つの化学物質(活性因子と抑制因子)を取り上げ、モデルの変数として、各細胞におけるこれらの化学物質の濃度 $A_1(x, t)$ 、 $A_2(x, t)$ に注目する。このとき、細胞分裂に伴い、各細胞において、これらの化学物質が組になって一定の代謝振動をしていると考えることは生物学的に自然である。

従って、 $A(x, t) \equiv A_1 + i A_2$ は、各細胞の座標系において次の式を満たす：

$$\partial^2 A(x, t) / \partial t^2 = \nabla^2 A - \partial \phi(|A|^2) / \partial A^* \quad (1)$$

ここで ϕ は、化学反応のポテンシャル項を表す $|A|^2$ の非線型関数である。また、 A は A の複素共役である。ここでは、拡散定数を適当な単位系の下で規格化している。

この前提の下、各細胞が自律的に独自に振舞うとしてみる。このことは、座標 (x, t) で指定された各細胞において勝手な座標変換、すなわち：

$$A(x, t) \rightarrow A'(x, t) = e^{i\alpha(x, t)} A(x, t) \quad \text{for } \forall x, t \quad (2)$$

を施すことに対応する。ここで、 $g = e^{i\alpha(x, t)} \in U(1)$ はLie群の要素であり、各細胞において一定の代謝振動をしているということを表している。また、 α はLie代数の生成元であり、定数パラメータである。このとき、式(1)に変換(2)を施したとしても、システムのダイナミクスが大域的に整合性を保つためには、それを補償するために“補償場M”を導入し、且つこの補償場Mが、次の変換則を満たす必要があることがわかる。

$$M_\mu(x, t) \rightarrow M'_\mu(x, t) = M_\mu(x, t) + f \partial_\mu \alpha(x, t) \quad (3)$$

for $\mu = 0, 1, 2, 3 (t, x, y, z)$

このとき、式(1)の中の微分作用素を、
 $\partial_\mu \rightarrow \partial'_\mu = \partial_\mu - 1/f \cdot i M'_\mu(x, t)$ (4)
 のように修正することによって、変換(2)、(3)に対して次式は不変となる：

$$\partial'^2 A(x, t) / \partial t'^2 = \nabla'^2 A - \partial \phi(|A|^2) / \partial A^* \quad (5)$$

したがって、異なる座標系を有する細胞群が、システムのダイナミクスとして大域的に整合性を保つためには、式(5)が基本的なモデルとなる必要があることがわかる。すなわち、式(3)、(4)を通して、代謝振動系のダイナミクスに情報伝達を媒介する補償場が自然な形で導入されることになる。

4. 考察

Fig.1は、従来の代謝振動子系のモデルとの対比において、本モデルの特徴を示したものである。従来の代謝振動子系のモデル(Fig.1a)においては各細胞が同一の座標系を有しているため、場の存在は陽にはならない。これは細胞間の直接的コミュニケーションの様式を表したものであると言える。一方本モデル(Fig.1b)のように各細胞が異なる座標系を有するような場合、システムのダイナミクスが大域的に整合性を有するために、情報伝達を媒介する補償場の存在が必要となることがわかる。

このような考え方は、数学的には、ファイバー束上の接続理論として知られており、本研究においては、時空座標を底空間、濃度空間をファイバーと見なした場合について考察した。

本研究は、細胞間コミュニケーションの創出メカニズムについて考察するための第一段階として、ファイバー束の接続理論を適用したものであるが、もちろん対象としたモデル自体は厳密なものではない。また、補償場M自身のダイナミクスについても別途考察しなければならない。しかし、このような考え方は、今後、細胞間コミュニケーションにおける情報伝達場の創出メカニズムを局所的及び大域的な観点から考察する上で有用な手法であると考えられる。これについては、より現実に即したモデルにおいて現在研究中である。また今後、このような場を介したコミュニケーションモデルの工学的な応用の可能性についても議論する予定である。

参考文献

- [1] 三宅、宮川、田村：共創出コミュニケーションとしての人間-機械系、計測自動制御学論文集、37-11、1087/1096 (2001)。
- [2] B. Alberts, D. Bary, J. Lewis, M. Raff, ke Roberts, and J. D. Watson: Molecular Biology of The Cell, 3th ed., Garland Publishing, Inc., New York (1994).
- [3] A. Geirer and H. Meinherdt: A Theory of Biological Pattern Formation, Kybernetik, 12, 30/39 (1972).
- [4] B. Mintz, and K. Illmensee: Normal Genetically Mice Produced from Malignant Teratocarcinoma Cells, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 72, 3585/3589 (1975).
- [5] 小川、三宅：非局所相互作用を導入した自律分散モデル-細胞の秩序形成における細胞外マトリックスの役割、電子情報通信学会誌、J86-A-1, 19/28 (2003)。